Relevé des maladies transmissibles au Canada

RMTC

OCTOBRE 2010 • VOLUME 36 • DCC-10
ISSN 1481-8531

Déclaration d'un comité consultatif (DCC)

Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)†

Revue de la littérature sur la vaccination contre la varicelle à l'aide d'une ou de deux doses

Preamble

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans les domaines de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de la santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit des fabricants du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver leur vaccin et démontré son innocuité et son efficacité uniquement lorsqu'il est utilisé conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de la santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment la déclaration annuelle des conflits d'intérêts possibles.

Introduction

En 2006, l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) des États-Unis a approuvé un calendrier d'immunisation systématique des enfants contre la varicelle prévoyant l'administration de deux doses. Le comité a établi que la première dose devait être administrée à l'âge de 12 à 15 mois et la seconde, entre 4 et 6 ans. L'objet du présent rapport est d'examiner l'information dont on dispose sur l'épidémiologie de la varicelle, de déterminer si l'administration de deux doses du vaccin antivaricelleux est plus efficace qu'une seule dose et d'étudier la possibilité de modifier la recommandation du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), qui préconise actuellement l'administration d'une seule dose du vaccin chez les enfants.

Méthodologie

Diverses stratégies de recherche ont été utilisées pour la revue de la littérature sur le sujet. Nous avons interrogé la base de données *Medline* pour trouver les articles publiés en anglais jusqu'au 1er mai 2008 en nous servant des termes « varicella vaccination » (vaccination contre la varicelle) et « varicella immunization » (immunisation contre la varicelle). Nous avons en outre passé en revue les recommandations antérieures du CCNI ainsi que l'analyse approfondie publiée par l'ACIP en juin 2007 dans la revue *Morbidity and Mortality Weekly Review*. Nous avons ensuite examiné les références pertinentes. Les études d'intérêt se verront attribuer un niveau de preuve et leur qualité sera évaluée dans un prochain énoncé du CCNI sur la recommandation concernant l'immunisation contre la varicelle à l'aide de deux doses de vaccin (paraîtra à l'adresse : ***http://www.phac-aspc.gc.ca/CCNI-ccni/recs-eng.php***).

Cette révision a été préparée par Alexia Campbell, Shainoor Ismail et Ben Tan et a été approuvée par le CCNI.

†Membres: Dre J. Langley (présidente), Dre B. Warshawsky (vice-présidente), Dre S. Ismail (secrétaire exécutive), Dre N. Crowcroft, Mme A. Hanrahan, Dre B. Henry, Dre D. Kumar, Dre S. McNeil, Dre C. Quach-Thanh, Dr B. Seifert, Dre D. Skowronski, Dre C. Cooper, Dre B. Tan

Représentants de liaison : Dre B. Bell (U.S. Center for Disease Control and Prevention), Mme K. Pielak (Coalition canadienne des infirmières et infirmiers du Canada pour l'immunisation), Dre S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada), Dre M. Salvadori (Société canadienne de pédiatrie), Mme S. Pelletier (Association pour la prévention des infections à l'hôpital et dans la communauté-Canada), Dre N. Sicard (Association canadienne de santé publique), Dr V. Senikas (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), Dr P. Plourde (Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages), Dr P. Van Buynder (Conseil des médecins hygiénistes en chef)

Représentants d'office : Mme M. FarhangMehr (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Dre S. Desai (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Dre B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), lcol (Dr) James Anderson (ministère de la Défense nationale), Dre Ezzat Farzad (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits – Bureau de la médecine communautaire), Dr J. Xiong (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques), Dre D. Elliott (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), Dr P. Varughese (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses)

Autres membres du groupe de travail sur la grippe : A. Campbell

Objectifs nationaux concernant la varicelle

La Conférence nationale de concertation sur les maladies évitables par la vaccination s'est tenue au Canada en juin 2005. Elle visait à établir un consensus quant aux objectifs nationaux de réduction de l'incidence et de couverture vaccinale pour 6 maladies évitables par la vaccination et à établir un mécanisme d'adoption et de mise en œuvre de ces objectifs à l'échelle du pays. Dans le cas de la varicelle, le but fixé était de réduire la morbimortalité due aux complications de la maladie grâce à la vaccination. Les grandes mesures à prendre pour l'atteinte de ce but sont les suivantes : 1) immunisation contre la varicelle de 85 % des enfants avant leur 2e anniversaire et de 85 % des sujets réceptifs avant leur 7e et 17e anniversaires d'ici 2010; 2) réduction de 80 % des hospitalisations et des décès attribuables à la varicelle d'ici 2010; et 3) réduction soutenue de 70 % et de 90 % de l'incidence de la varicelle d'ici 2010 et 2015, respectivement[1].

Résultats

1. Agent infectieux

Le virus varicelle-zona (VVZ) est un virus à ADN de la famille des *Herpesviridae*. Il cause une maladie primaire (la varicelle) et demeure latent dans les ganglions des nerfs sensitifs, de telle sorte qu'il peut être réactivé plus tard et entraîner un zona. Le VVZ se transmet par voie aérienne de même que par contact direct avec le virus présent dans des lésions cutanées. Les humains constituent le seul réservoir connu de la maladie. La période d'incubation varie de 10 à 21 jours et elle dure habituellement de 14 à 16 jours. La personne infectée commence à être contagieuse 1 à 2 jours avant l'apparition de l'éruption et le demeure jusqu'à la formation d'une croûte sur la dernière lésion. On estime que le taux d'attaque chez les contacts familiaux réceptifs varie entre 65 % et 87 %[2]. Les enfants en santé qui contractent la varicelle présentent habituellement entre 200 et 500 lésions cutanées vésiculeuses. La maladie est en général bénigne et spontanément résolutive, mais elle peut se compliquer. Les complications de la varicelle sont principalement les infections bactériennes secondaires (p. ex. par les streptocoques du groupe A), la déshydratation, la pneumonie et l'atteinte du système nerveux central. Elles sont plus fréquentes chez les adolescents, les adultes et les sujets immunodéprimés[3].

2. Épidémiologie de la varicelle et du zona avant l'ère de la vaccination

Avant l'introduction des vastes programmes de vaccination systématique contre le VVZ, la varicelle était considérée comme une maladie bénigne chez les enfants de moins de 13 ans par ailleurs en bonne santé. Environ 50 % des enfants contractent la maladie avant l'âge de 5 ans et 90 %, avant l'âge de 12 ans[4].

Avant que le vaccin contre la varicelle ne soit offert, environ 350 000 cas de varicelle survenaient chaque année au Canada (incidence estimative de 11,7 pour 1 000 habitants). Selon une étude publiée en 1999, le coût total direct (hospitalisations, consultations médicales et interventions médicales et chirurgicales) et les pertes de productivité (heures de travail perdues et temps consacré aux malades) associés aux cas de varicelle chez les enfants s'élevaient à environ 122 millions $ par année[5]. Bien que le risque d'hospitalisation soit faible (~1 pour 200–400), les enfants représentent 90 % des 1 500 à 2 000 hospitalisations annuelles attribuables à la varicelle. La prestation de soins aux enfants malades et la perte de productivité représentent 81 % du coût annuel de la maladie[6]. De plus, près de 20 % des personnes hospitalisées ont eu des complications de type neurologique et 8 % ont contracté des infections pouvant s'avérer fatales, telles que la fasciite nécrosante et la septicémie[6]. Avant la mise en place de leur programme de vaccination universelle en 1995, les États-Unis estimaient leur taux annuel d'incidence à 15 cas pour 1 000 habitants[7] et dénombraient quelque 11 000 hospitalisations et 100 décès attribuables à la varicelle chaque année[8,9].

La varicelle a été une maladie à déclaration obligatoire à l'échelle nationale de 1924 à 1958, puis a été réinscrite sur la liste en 1986. Malheureusement, moins de 10 % des infections varicelleuses sont signalées au Registre national des maladies à déclaration obligatoire au cours d'une année, car seuls les cas confirmés en laboratoire ou les cas cliniques liés à des cas confirmés en laboratoire entrent dans la définition de cas. De plus, toutes les provinces et les territoires n'effectuent pas de déclaration systématique à l'échelle nationale[10].

Selon les données de surveillance supplémentaires recueillies par le réseau IMPACT (Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins), qui regroupe 11 hôpitaux pour enfants représentant environ 90 % des lits de soins pédiatriques tertiaires au Canada, entre 1991 et 1996 et entre 1999 et 2005, on a signalé au total 3 681 hospitalisations d'enfants attribuables à la varicelle et au zona (tableau 1)[10,11]. Entre 1999 et 2005, 55 % de ces cas étaient des garçons et la plupart appartenaient au groupe d'âge des 1 à 4 ans (45 % des

hospitalisations) et à celui des 5 à 9 ans (30 % des hospitalisations). Les décès attribuables à la varicelle chez les enfants de moins d'un an sont assez rares (7 décès pour 100 000 habitants). Par ailleurs, sur les 53 sujets décédés des suites de la varicelle entre 1987 et 1996, 70 % étaient âgés de > 15 ans. De plus, selon le *Rapport national sur l'immunisation au Canada, 2006*, le réseau IMPACT a signalé 7 décès attribuables à la varicelle et un décès dû au zona pour la période de 1999 à 2005[10].

Tableau 1. Nombre et moyenne annuelle de cas d'infection par le VVZ signalés par le réseau IMPACT, 1991-2005

Période	Nombre de cas de varicelle	Nombre moyen de cas de varicelle par année
1991-1996	1 326	221
1999-2005	2 358 (comprend les cas de varicelle et de zona)	337

3. Historique de la vaccination antivaricelleuse, des indications du vaccin et des recommandations posologiques au Canada

Varivax[MD] III (vaccin à virus vivant, atténué, [Oka/Merck]), produit par Merck Frosst Canada Ltd, et Varilrix[MD] (vaccin à virus vivant, atténué, [souche Oka]), produit par GlaxoSmithKline Inc., sont les deux vaccins contre la varicelle homologués au Canada. L'emploi de Varivax[MD] au Canada a été autorisé en 1999, celui de Varilrix[MD], en 2002. Chaque vaccin consiste en une préparation lyophilisée contenant le virus vivant atténué de la souche Oka, qui a été mise au point au Japon au milieu des années 1970. Chaque dose de 0,5 ml de Varivax[MD] III contient au moins 1 350 UFP (unités formatrice de plage) (monographie de Varivax[MD] III, Merck Frosst, révisée le 21 septembre 2007)[12]. Chaque dose de Varilrix[MD] renferme au minimum 1 995 UFP (monographie de Varilrix[MD], GlaxoSmithKline, modifiée le 3 janvier 2007)[13].

Tableau 2. Historique des recommandations du CCNI sur la vaccination contre la varicelle, 1999-2004

Catégorie	Recommandation du CCNI en 1999	Recommandation du CCNI en 2002	Recommandation du CCNI en 2004
Vaccination systématique des enfants	1 dose à 12-18 mois	Pas de changement	Pas de changement
Sujets réceptifs de ≥ 13 ans	2 doses à ≥ 28 jours d'intervalle	Pas de changement	Pas de changement
Contre-indications	• **Hypersensibilité** Antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, y compris à la gélatine et à la néomycine (des antécédents de dermatite de contact en réaction à la néomycine ne constituent pas une contre-indication) • **Sujets immunodéprimés** Usage non autorisé chez les sujets immunodéprimés • **Grossesse**	**Ajout de précisions concernant les sujets immunodéprimés** Toutes personnes souffrant de dyscrasie sanguine, de leucémie (à l'exception de la leucémie lymphoblastique aiguë), d'un type de lymphome quelconque, d'autres néoplasies malignes de la moelle osseuse ou du système lymphatique et toutes personnes présentant d'autres déficits de l'immunité à médiation cellulaire ou recevant un traitement pour des anomalies des lymphocytes T (p. ex., chimiothérapie intensive, stéroïdes à fortes doses, cyclosporine, azathioprine, méthotrexate, tacrolimus).	Pas de changement

Catégorie	Recommandation du CCNI en 1999	Recommandation du CCNI en 2002	Recommandation du CCNI en 2004
Groupes cibles à risque élevé	Aucun groupe désigné	• Enfants et adolescents qui reçoivent un traitement prolongé par l'acide salicylique • Sujets atteints de fibrose kystique • Contacts familiaux réceptifs des sujets immunodéprimés • Travailleurs de la santé réceptifs • Femmes réceptives en âge de procréer (le vaccin ne doit pas être administré pendant la grossesse) • Greffés ayant reçu un organe plein (le vaccin doit être administré au moins 4 à 6 semaines avant la transplantation) • Sujets infectés par le VIH	Pas de changement
Sujets immunodéprimés : considérations particulières	Usage non autorisé	Sujets infectés par le VIH qui ne présentent pas de déficience immunitaire et greffés ayant reçu un organe plein. Il faudrait envisager de vacciner certains enfants infectés par le VIH s'ils sont asymptomatiques ou présentent des symptômes bénins ou s'ils se classent dans la catégorie N1 ou A1 des CDC avec des pourcentages de lymphocytes T CD4+ ≥ 25 %. Ces enfants devraient recevoir 2 doses de vaccin à 3 mois d'intervalle.	Pas de changement
Vaccination post-exposition	Il n'y a pas de données concluantes sur l'efficacité d'une vaccination antivaricelleuse post-exposition; le vaccin est toutefois sans danger. Lorsqu'une prophylaxie post-exposition est envisagée pour prévenir des éclosions, il est recommandé de consulter le service de santé publique.	3-5 jours après l'exposition	Pas de changement

L'Île-du-Prince-Édouard a été la première province à lancer un programme de vaccination universelle des enfants en avril 2000. Depuis, toutes les autres provinces de même que les territoires se sont dotés d'un programme de vaccination systématique contre la varicelle (tableau 3).

Tableau 3. Comparaison des programmes provinciaux et territoriaux de vaccination contre la varicelle

	Année d'implantation	Population visée	Programmes de rattrapage
Recommandation du CCNI	N/D	12-18 mois (1 dose)	-
Province/territoire			
C.-B.	Janvier 2005	12 mois	• 4-6 ans • 6e année du primaire • Enfants réceptifs de 18-47 mois (terminé en 2007)
Alb.	Mars 2001	12 mois	• 4-6 ans (terminé en 2007) • 5e année (terminé en 2007)
Sask.	Janvier 2005	12 mois	• 6e année (jusqu'en 2015)
Man.	Octobre 2004	12 mois	• 4-6 ans • 4e année
Ont.	Septembre 2004	15 mois	• enfants réceptifs de 5 ans non vaccinés
Qc	Janvier 2006	12 mois	• 4-6 ans • 4e année • travailleurs de la santé non immuns
N.-B.	Septembre 2004	12 mois	• 4 ans (terminé en 2007)
N.-É.	Septembre 2002	12 mois	• 1-6 ans • 4e année (terminé en 2007)
Î.-P.-É.	Avril 2000	12 mois	-
T.-N.-L.	Janvier 2005	12 mois	• 4-6 ans
T.-N.-O.	Septembre 2001	12 mois	• < 5 ans
Yn	Septembre 2007	12 mois	-
Nt	Septembre 2002	15 mois	-

4. Couverture vaccinale contre la varicelle

Les États-Unis ont débuté la vaccination universelle contre la varicelle à l'aide d'une seule dose du vaccin en 1995. De 1997 à 2005, les taux de couverture vaccinale propres aux différents États sont passés de 27 % à 88 % chez les enfants âgés de 19 à 35 mois. Malgré des taux de vaccination relativement élevés, plusieurs éclosions de varicelle se sont produites au sein de populations vaccinées, c'est-à-dire dans des garderies, dans des écoles ou en milieu familial[14-16] (tableau 7).

Au Canada, ce n'est qu'en 2007 que des programmes de vaccination universelle contre la varicelle ont été implantés dans toutes les provinces et dans les territoires. Selon l'*Enquête nationale sur la vaccination* (ENV) réalisée au Canada en 2004, le taux de couverture vaccinale chez les enfants âgés de 24 à 36 mois était de 32 %. (On estime que la marge d'erreur de l'ENV de 2004 se situe entre 4,2 % et 4,4 %)[10]. Des données non publiées de l'ENV de 2006 font état d'un taux de couverture chez les enfants de 57,8 % avant leur deuxième anniversaire (IC à 95 % : 52-62). D'autres données non publiées de l'ENV de 2006 révèlent un taux de couverture de 14 % (IC à 95 % : 4,4-23,6) chez les adultes de 18 à 64 ans atteints d'une maladie chronique (qui ont déclaré ne pas avoir déjà été vaccinés contre la varicelle, soit parce qu'ils se rappelaient avoir contracté la maladie, soit parce qu'ils avaient subi un test sérologique)[a] et un taux de couverture de 22,5 % (IC à 95 % : 20,1-24,9) chez les

a Le numérateur et le dénominateur désignent les adultes souffrant d'une maladie chronique qui ont déclaré ne pas avoir déjà été vaccinés contre la varicelle. L'immunisation « antérieure » est basée sur le souvenir d'avoir contracté la maladie ou d'avoir subi un test sérologique. Toutefois, comme cette valeur dépend fortement du souvenir d'avoir contracté la maladie, il est possible que le dénominateur soit accru parce que certains participants ne se souviennent pas d'avoir eu la varicelle.

travailleurs de la santé en contact étroit avec les patients et sans antécédents de maladie. Les données de l'ENV de 2009 ne sont pas encore disponibles. Les données de la Saskatchewan, où le registre d'immunisation provincial tient le décompte de toutes les vaccinations offertes par les services de santé publique (près de 95 % des vaccinations réalisées dans province), montrent que 71 % des enfants avaient reçu en 2006 une dose de vaccin avant d'atteindre l'âge de 2 ans (données non publiées).

5. Vaccination post-exposition comme stratégie de prévention de la varicelle

Idéalement, la vaccination des sujets réceptifs avant toute exposition au VVZ est le meilleur moyen de prévenir la maladie, sinon d'en atténuer la gravité. Selon la Mise à jour sur la varicelle faite en 2004 par le CCNI[4], pour les enfants, on considère qu'il y a eu exposition au virus si l'enfant réceptif vit sous le même toit ou a eu des contacts de > 5 minutes (de > 60 minutes, selon certains experts) face à face avec un autre enfant contagieux. Dans le cas des travailleurs de la santé, une exposition importante est définie comme une période de > 15 minutes passée face à face avec un malade ou de > 60 minutes dans la chambre d'un malade.

La base théorique de la prophylaxie post-exposition tient à la capacité des vaccins antivaricelleux produits à partir de la souche Oka d'induire une réponse immunitaire à médiation cellulaire et une réponse anticorps en 5 à 7 jours[17]. Les études pré-homologation ont montré que le vaccin ne contenant qu'un seul antigène était efficace à 90 % pour prévenir la varicelle chez les personnes en santé âgées de >12 mois s'il était administré dans les 3 jours suivant l'exposition à l'éruption cutanée, et efficace à près de 70 % s'il était administré dans un délai de 5 jours. Il est par ailleurs efficace à 100 % pour atténuer la gravité de la maladie[7]. Une étude réalisée après l'homologation du vaccin auprès de 67 personnes a révélé que le vaccin avait une efficacité de l'ordre de 95 % contre la maladie quelle que soit sa gravité et de 100 % contre la varicelle modérée ou grave chez les enfants de moins de 13 ans exposés au VVZ[18]. Dans une autre étude, sur 10 frères et sœurs ayant reçu le vaccin dans les 3 jours suivant leur exposition au virus, 5 ont évité la maladie; le vaccin a prévenu la varicelle modérée ou grave chez 9 enfants sur 10[19]. Les 5 enfants qui ont contracté une varicelle bénigne présentaient entre 5 et 83 lésions cutanées.

Dans certains cas, la vaccination post-exposition contre la varicelle est contre-indiquée (femmes enceintes, sujets immunodéprimés, nouveau-nés de mères qui contractent la varicelle durant la période allant de 5 jours avant l'accouchement à 48 heures après), et ce, même si l'exposition a été importante. Dans ces cas, il est recommandé de procéder à une immunisation passive à l'aide d'immunoglobulines contre le VVZ (VarIg).

L'administration de VarIg dans les 96 heures peut prolonger la période d'incubation du VVZ de 21 à 28 jours. La protection conférée après l'administration d'une dose dure environ 3 semaines[20].

L'énoncé sur la prévention de la varicelle publié en 2007 par l'ACIP[7] précise que l'administration de VarIg n'est pas indiquée chez les personnes qui ont reçu deux doses d'un vaccin antivaricelleux et qui sont devenues immunodéprimées à la suite d'une maladie ou d'un traitement subi ultérieurement. Il est recommandé dans ces cas de suivre un traitement par l'acyclovir.

6. Épidémiologie de la varicelle à l'ère de la vaccination

Au Canada, on ne dispose pas actuellement de données permettant de suivre l'évolution de la situation depuis l'implantation des programmes de vaccination universelle. Il est toutefois probable que l'on observe ici les mêmes tendances qu'aux États-Unis, où ces programmes de vaccination systématiques sont en vigueur depuis plus de 10 ans. Les données concernant les États-Unis sont résumées ci-dessous.

6.1 Changements dans l'épidémiologie de la varicelle aux États-Unis après l'instauration d'un programme de vaccination universelle

Les autorités sanitaires ont mis sur pied un vaste programme de surveillance active de la varicelle dans trois régions des États-Unis, soit Antelope Valley (Californie), West Philadelphia (Pennsylvanie) et Travis County (Texas), afin d'évaluer les changements dans l'épidémiologie de la maladie après l'instauration d'un programme de vaccination universelle dans ces collectivités. Le programme de surveillance a recueilli des données provenant de plus de 600 sites de surveillance dans les trois collectivités, dont la population combinée atteignait environ 576 000 habitants. Plusieurs articles font état de changements dans l'épidémiologie de la varicelle, notamment en ce qui concerne les hospitalisations et les autres événements associés à la maladie, sur une période de 11 ans, soit de 1995 à 2005[21-23].

Les données de surveillance de la varicelle au sein de la population de trois collectivités des États-Unis où un programme de vaccination universelle a été instauré, recueillies entre 1995 et 2005, révèlent une chute de 90 % du nombre de cas[22] alors que la couverture vaccinale atteignait 74 % à 84 % chez les enfants âgés de 19 à 35 mois[24]. C'est dans le groupe des enfants de 1 à 4 ans que la baisse de l'incidence a été la plus marquée.

Incidence et épidémiologie des éclosions

Les taux d'incidence ont beaucoup diminué entre 1995 et 2005 ($p < 0,001$) dans les deux collectivités où le programme de surveillance de la varicelle est toujours en cours, soit Ante-

lope Valley et West Philadelphia (la surveillance dans Travis County, au Texas, s'est terminée plus tôt), passant de 10,3 cas pour 1 000 habitants (2 934 cas) à 1,1 cas pour 1 000 (362 cas) à Antelope Valley, et de 4,1 cas pour 1 000 (1 197 cas) à 0,4 cas pour 1 000 (108 cas) à West Philadelphia. Il s'agit d'une baisse de 90 % de l'incidence globale de la varicelle. Les taux ont nettement diminué dans tous les groupes d'âge par rapport à ceux qu'on avait enregistrés en 1995 (tableau 4). Toutefois, selon une étude publiée antérieurement dans laquelle on évalue les données recueillies à Antelope Valley jusqu'en 2004, bien que le taux d'incidence globale ait diminué comparativement aux niveaux de base, il n'y a pas eu de diminution notable de l'incidence de la maladie depuis 2001, malgré une couverture vaccinale approchant les 90 %[25].

Tableau 4. Nombre de cas de varicelle signalés et taux d'incidence (pour 1 000 habitants) par groupe d'âge dans les sites de surveillance sentinelles à Antelope Valley (Californie) et à West Philadelphia (Pennsylvanie) — 1995 et 2005

	Nombre de cas		Nombre de cas pour 1 000		2005 vs 1995
Antelope Valley	**1995**	**2005**	**1995**	**2005**	**Variation en %**
Groupe d'âge (ans)					
< 1	134	16	19,7	3,2	-83,9
1-4	1 127	50	48,8	2,5	-94,9
5-9	1 228	122	54,9	4,6	-91,6
10-14	235	128	10,8	3,9	-63,9
15-19	65	15	3,1	0,5	-85,5
≥ 20	145	31	0,8	0,1	-82,0
Total	**2 934**	**362**	**10,3**	**1,1**	**-89,8**
	Nombre de cas		**Nombre de cas pour 1 000**		**2005 vs 1995**
West Philadelphia	**1995**	**2005**	**1995**	**2005**	**Variation en %**
Groupe d'âge (ans)					
< 1	38	7	8,8	1,9	-78,7
1-4	358	30	20,8	2,0	-90,3
5-9	534	29	27,3	1,6	-94,2
10-14	162	13	8,9	0,7	-92,8
15-19	39	6	1,9	0,2	-87,8
≥ 20	60	23	0,3	0,1	-57,3
Total	**1 197**	**108**	**4,1**	**0,4**	**-90,4**

Source : Guris D et coll. (2008) Changing Varicella Epidemiology in Active Surveillance Sites — United States, 1995-2005; Journal of Infectious Disease: 197 (Suppl 2) S71-S75

Globalement, depuis la mise en place de la vaccination universelle contre la varicelle aux États-Unis, le nombre d'éclosions (caractérisées par la présence d'au moins 5 cas liés entre eux sur le plan épidémiologique au cours d'une période d'incubation) a diminué en moyenne de 59 à 12 par année ($p <$ 0,001); la proportion d'éclosions comptant au moins 25 cas a aussi nettement baissé, passant de 28 % à 4 %[21]. Les études portant sur ces sites de surveillance ont également révélé un abrègement des éclosions de varicelle de 45 à 30 jours ($p <$ 0,001), une augmentation de la proportion de cas bénins (moins de 50 lésions) de 35 % à 46 % ($p < 0,001$) et une réduction du taux de cas donnant lieu à des complications de 9,3 % à 3,6 % ($p < 0,001$)[21].

Âge au moment de la maladie

L'âge médian au moment de l'apparition de la maladie a augmenté, peu importe les antécédents de vaccination. À Antelope Valley, il est passé de 5 à 8 ans chez les enfants

vaccinés et de 5 à 13 ans chez les non-vaccinés. À West Philadelphia, l'âge médian est passé de 3 à 6 ans chez les vaccinés et de 6 à 19 ans chez les non-vaccinés[22].

Statut de vaccination des cas

Dans les sites de surveillance active de la varicelle, on a noté, entre 1995 et 2005, une hausse de la proportion de cas de varicelle chez des sujets déjà vaccinés. Cette proportion diminuait avec l'âge. En 2005, la proportion de sujets déjà vaccinés âgés d'au moins 1 an variait de 57 % à 64 %. On a relevé des antécédents de vaccination parmi les cas de varicelle chez environ 87 % à 97 % des enfants de 5 à 9 ans, 38 % à 45 % des enfants de 10 à 14 ans, 17 % à 31 % des adolescents de 15 à 19 ans et 7 % à 9 % des adultes de 20 ans et plus[22]. La majorité de ces personnes n'auraient reçu qu'une seule dose du vaccin avant l'apparition de la maladie. Des données antérieures sur cette population révèlent que le taux d'attaque était de 15 % quand les contacts étaient vaccinés et de 71,5 % quand les contacts n'étaient pas vaccinés (rapport de risques de 0,21; IC à 95 %; 0,15-0,30).

En général, les sujets vaccinés étaient 2 fois moins contagieux que les sujets non vaccinés. Cependant, les vaccinés qui présentaient au moins 50 lésions cutanées étaient aussi contagieux que les non-vaccinés, tandis que seulement le tiers des vaccinés ayant moins de 50 lésions étaient contagieux (tableau 5)[16]. L'analyse des prélèvements au moyen de l'amplification par polymérase (PCR) de 33 enfants vaccinés a révélé que 76 % des sujets dont l'échantillon était adéquat étaient positifs pour le VVZ de type sauvage [26]. On n'a détecté le virus de la souche Oka dans aucun des échantillons.

Tableau 5. Taux d'attaque secondaire et gravité des lésions des cas secondaires exposés aux cas primaires déjà vaccinés chez des enfants âgés de 1 à 14 ans, selon le statut d'immunisation contre la varicelle et les antécédents de maladie, Antelope Valley (CA), 1997-2001

	Contacts secondaires de cas primaires déjà vaccinés contre la varicelle		
	Pas d'antécédents de vaccination ni de varicelle (n = 70)	Antécédents de vaccination (n = 94)	Antécédents de varicelle (n = 38)
Taux d'attaque secondaire, n^bre (%)	26 (37)	21 (22,3)	1 (2,6)
Cas secondaires ayant ≥ 50 lésions, n^bre (%)	16 (61,5)	4 (10,2)	0

Source : Seward J, Zhang J, Maupin T, et coll. Contagiousness of varicelle in vaccinated cases: a household contact study. JAMA 2006; 292:704-708

Hospitalisations et mortalité

L'hospitalisation attribuable à la varicelle (HAV), définie comme un séjour dans un service d'hôpital ou à l'urgence durant plus de 8 heures, est une complication reconnue de la varicelle[27]. Une vaste étude prospective longitudinale a révélé qu'entre 1995 et 2005, les taux d'HAV pour 100 000 habitants ont notablement diminué, passant de 2,54 (IC à 95 %, 2,1-3,0) au début de la période de vaccination (1995-1998) à 0,6 (IC à 95 %, 0,4-1,0) à la fin de la période de vaccination (2002-2005), $p < 0,01$. Les taux ont diminué de 77 % dans le groupe des moins de 20 ans, passant de 6,42 (IC à 95 %, 5,3-7,8) à 1,51 (IC à 95 %, 0,6-1,2) pour 100 000, et de 60 % chez les adultes de 20 ans et plus, passant de 0,85 (IC à 95 %, 0,6-1,2) à 0,34 (IC à 95 %, 0,2-0,6) pour 100 000 habitants. On a aussi observé un changement dans la répartition des cas d'HAV selon l'âge des patients. Au début de la période de vaccination, les enfants de moins de 10 ans représentaient 69 % des HAV, le groupe des 10-19 ans, 7,8 %, et celui des 20 ans et plus, 23,3 %. Après 1998, les enfants de moins de 10 ans ne représentaient que 48,8 % des HAV, tandis que les 10-19 ans comptaient pour 19,5 % et les 20 ans et plus, pour 31,7 % des HAV. L'âge médian des cas d'HAV a également augmenté, passant de 4 à 10 ans, mais la hausse n'est pas significative sur le plan statistique. Par ailleurs, le nombre de décès pour lesquels la varicelle constituait une cause sous-jacente a chuté de 115 à 16 entre 1995 et 2003[7]. On a observé une tendance à la baisse similaire dans les HAV au sein d'une grande base de données *Market-Scan*, contenant des renseignements sur environ 40 employeurs auto-assurés de diverses régions des États-Unis regroupant environ 4 millions de personnes. Dans l'ensemble, les taux d'hospitalisation sont passés de 2,3 à 0,3 pour 100 000 habitants entre 1994 et 2002, la baisse la plus marquée touchant les nourrissons de moins d'un an[28].

Une analyse rétrospective des dossiers de 144 patients effectuée dans un hôpital pour enfants de Chicago pour la période de 1993 à 2001 a fait ressortir une diminution significative ($p < 0,01$) du nombre d'infections envahissantes à streptocoque du groupe A (SGA), l'une des complications les plus fréquentes associées à l'HAV parmi les patients de l'hôpital[29]. Bien que l'infection varicelleuse soit le facteur de prédisposition le plus courant de l'infection à SGA, à mesure que la couverture vaccinale s'étendait, le pourcentage de cas d'infection à SGA associés à la varicelle a diminué, passant de 27 % à 2 %[29]. À noter que quatre études[8, 24, 30, 31] de plus courte durée (2 à 4 ans) n'ont pas fait état de baisses significatives des cas d'infection à SGA chez les enfants après l'introduction des programmes de vaccination contre la varicelle; précisons toutefois qu'elles ne portaient pas exclusivement sur cet aspect.

Varicelle chez les adultes

Certains ont avancé l'hypothèse que l'implantation des programmes de vaccination contre la varicelle chez les enfants se traduirait par un décalage de la répartition des cas de varicelle selon l'âge et entraînerait une hausse de l'incidence de la maladie et de la morbidité chez les adultes. On constate toutefois qu'entre 1995 et 2005, les taux d'incidence de la varicelle ont diminué de façon significative, passant de 0,50 à 0,13 pour 100 000 habitants ($p < 0,0001$). La varicelle a été plus grave chez les adultes non vaccinés que chez les enfants non vaccinés. Les adultes affichaient un risque 1,8 et 1,9 fois plus élevé d'avoir > 500 lésions cutanées, 2,0 fois plus d'élevé de souffrir de complications et 6,2 fois plus élevé d'être hospitalisés que les enfants non vaccinés. En outre, les symptômes généraux non spécifiques, tels les nausées et vomissements, les céphalées, la fatigue, les étourdissements et la perte d'appétit, ont été plus fréquents chez les adultes (1 cas sur 17) que chez les enfants (1 cas sur 116). La déshydratation et la pneumonie sont également survenues plus souvent chez les adultes que chez les enfants (RR de 5,4 et 10,6, $p < 0,001$)[23].

7. Maladie modifiée par le vaccin (ou maladie des vaccinés)

La période d'incubation de la varicelle de type sauvage est habituellement de 14 à 16 jours; l'éruption cutanée qui survient dans les 14 jours suivant la vaccination est donc en général due à une exposition qui s'est produite avant la vaccination. Toute éruption vésiculeuse survenant 14 à

42 jours après la vaccination pourrait être causée par un virus de type sauvage ou par la souche virale utilisée pour le vaccin; pour distinguer l'un de l'autre, il faut demander un typage moléculaire du virus ou une PCR au Laboratoire national de microbiologie à Winnipeg (Manitoba). La maladie modifiée par le vaccin (ou maladie des vaccinés) est définie comme étant une infection par le VVZ de type sauvage survenant plus de 42 jours après la vaccination. Chez les enfants vaccinés, la varicelle est en général bénigne; on observe un nombre moins élevé de lésions, la maladie est plus courte et la fièvre est moins fréquente. Les cas de varicelle sont classés de la façon suivante : cas bénins, moins de 50 lésions, cas modérés, de 50 à 500 lésions et cas graves, plus de 500 lésions ou complications graves telles que la pneumonie, l'encéphalite, l'hospitalisation ou le décès.

Aux États-Unis, où des programmes de vaccination universelle contre la varicelle sont en place depuis plus de 10 ans, la surveillance active a permis de constater que, malgré une couverture vaccinale croissante, la proportion de cas de maladie modifiée par le vaccin a grimpé de 3,5 % en 1997 à 24 % en 2000, puis à 72 % en 2005[32].

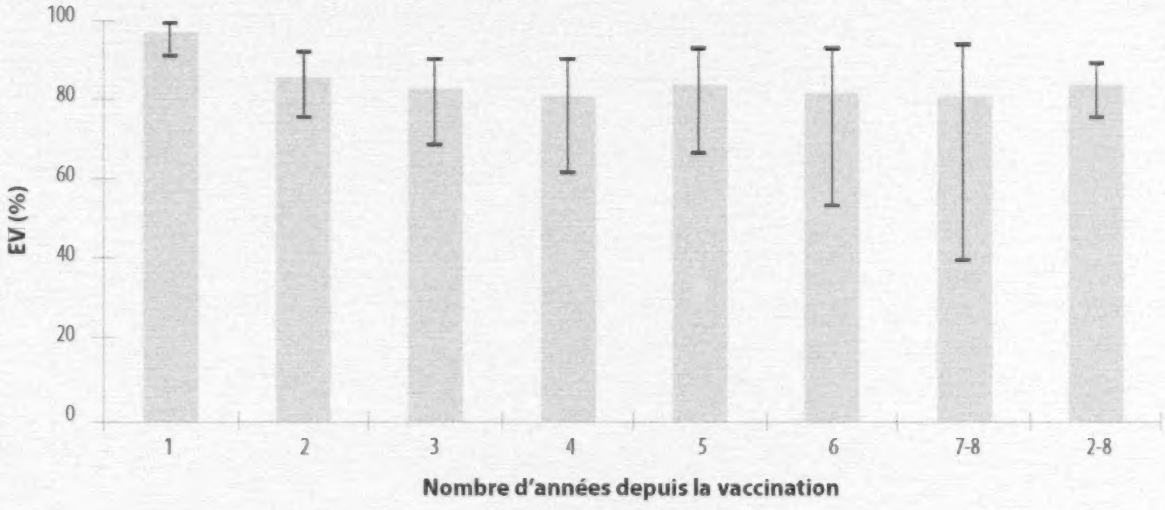
8. Tests d'immunogénicité en laboratoire

Il existe diverses techniques d'analyse en laboratoire pour la détection des anticorps contre le virus de la varicelle. Dans les essais pré-homologation, la technique d'immunofluorescence FAMA, utilisée pour la recherche en laboratoire, a été fortement corrélée avec des titres d'anticorps neutralisants contre le VVZ. Les techniques commerciales mises au point par la suite par Merck Frosst Inc., soit le dosage immunoenzymatique (ELISA) et le dosage immunoenzymatique de la glycoprotéine (gpELISA), sont plus sensibles et permettent de détecter la réponse immunitaire induite par le vaccin[4]. Cependant, durant les éclosions, on recourt plus souvent à la PCR qu'aux tests sérologiques pour la détection rapide de l'infection[33-35].

9. Immunogénicité et efficacité du vaccin

L'intensité de la réponse anticorps primaire contre la varicelle 6 semaines après la vaccination est inversement corrélée avec les taux de maladie modifiée par le vaccin (maladie des vaccinés)[34]. Dans les premiers essais cliniques, on a utilisé comme critère d'évaluation des taux détectables de réponse anticorps > 0,6 unité gpELISA; ces taux ont été observés chez 97 % des sujets âgés de 1 à 12 ans 4 à 6 semaines après qu'ils ont reçu une dose du vaccin contre la varicelle. Par la suite, les données de suivi à long terme ont révélé que les enfants dont les titres d'anticorps contre le virus de la varicelle étaient < 5 unités gpELISA étaient 3,5 fois plus nombreux à contracter la maladie que ceux qui affichaient des titres ≥ 5 unités gpELISA. Ce seuil de réponse anticorps 6 semaines après la vaccination a été atteint par 99,6 % des enfants ayant reçu deux doses du vaccin, mais par seulement 85,7 % des

Figure 1. Efficacité du vaccin contre la varicelle (pourcentage) selon le temps écoulé depuis la vaccination



Source : Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA et coll (2004). Effectiveness over time of varicelle vaccine. JAMA; 291: 851-855

enfants n'ayant reçu qu'une seule dose[36]. De plus, un titre établi au moyen de la technique FAMA > 1:4 chez des sujets en santé au moment de l'exposition au VVZ et persistant jusqu'à 1 an par la suite est fortement corrélé avec une protection contre la varicelle soit après la vaccination, soit après une infection survenue naturellement[37]. Selon une étude post-homologation, seulement 76 % des enfants en santé présentaient des titres de séroconversion selon la technique FAMA > 1:4 seize semaines après avoir reçu une dose du vaccin[7]. Chez les adultes réceptifs, les taux de conversion étaient de 82 % après l'administration d'une dose du vaccin et de 94 % après deux doses[38].

Études basées sur la population

L'évaluation de l'efficacité du vaccin (EV) pour prévenir la varicelle dans des conditions réelles est extrêmement importante. L'objectif est de prévenir la varicelle sous toutes ses formes ainsi que les cas modérés ou graves de la maladie (généralement > 50 lésions).

Les données de surveillance de la population d'Antelope Valley font état d'une EV de 89,5 %, une période supérieure à 5 ans écoulée depuis la vaccination étant désignée comme un facteur de risque de contracter une varicelle modérée ou grave (rapport de risques de 2,6; IC à 95 %; 1,2-5,8)[25].

Une étude cas-témoin menée entre 1997 et 2003 a évalué l'efficacité d'une dose du vaccin contre la varicelle par rapport aux résultats confirmés en laboratoire obtenus dans des cliniques pédiatriques du Connecticut. Elle fait état d'une EV de 97 % (IC à 95 %; 91-99) durant l'année qui a suivi la vaccination et d'une EV globale de 87 % (IC à 95 %; 81-91). L'EV a été significativement plus élevée au cours de la première année post-vaccination que 2 à 8 ans après : le taux était de 97 % (IC à 95 %; 91-99) vs 84 % (IC à 95 %; 76-89) (figure 1). L'EV mesurée un an après la vaccination s'est révélée significativement moins élevée chez les enfants recevant le vaccin avant l'âge de 15 mois que chez ceux qui étaient âgés de 15 mois et plus au moment de la vaccination : 73 % (IC à 95 %; 43-95) vs 99 % (IC à 95 %; 93-100), $p < 0,01$. Toutefois, l'EV était similaire chez les enfants vaccinés à l'âge de < 15 mois et les enfants vaccinés à un âge plus avancé lorsque le temps écoulé depuis la vaccination était supérieur à 1 an : 81 % (IC à 95 %; 62-90) vs 85 % (IC à 95 %; 77-90), $p = 0,47$[39].

En Israël, une étude de cohorte rétrospective a suivi 169 801 enfants durant 31 mois après l'instauration d'un programme de vaccination volontaire prévoyant l'administration d'une seule dose du vaccin contre la varicelle. Près de 27 000 enfants de 1 à 10 ans sans antécédents de varicelle ont reçu le vaccin entre 2000 et 2002. Les chercheurs ont constaté que l'incidence de la maladie était passée de 86,6 à 44,6 pour 1 000 habitants, soit une baisse de presque 50 %, après l'autorisation du vaccin antivaricelleux dans ce pays. Ils ont estimé que l'EV était de 92 %[40].

Au Canada, dans une étude de cohorte rétrospective regroupant 431 enfants qui ont reçu une seule dose du vaccin contre la varicelle entre l'âge de 12 mois et de 12 ans et prévoyant un suivi de 3 ans après la vaccination, on a obtenu un taux d'infection post-vaccination moyen de 3,1 % par année selon la définition de cas confirmé ou probable[b], et de 2,4 % selon la définition de cas soupçonné[c][41].

Ces études ont vraisemblablement abouti à des taux d'EV plus élevés que prévu, car la couverture vaccinale au sein de ces populations était relativement faible au moment de l'analyse et les vaccinés auraient bénéficié d'une stimulation de leur immunité en raison d'une exposition à la varicelle de type sauvage (tableau 6).

b Cas confirmé : lésions cutanées vésiculeuses et diagnostic confirmé par un médecin, ou enfant ayant récemment été en contact avec un cas de varicelle confirmé par un médecin
Cas probable : lésions cutanées jugées vésiculeuses

c Cas soupçonné : lésions cutanées décrites comme non vésiculeuses, mais l'enfant a récemment été en contact avec un cas de varicelle ou semble avoir transmis une maladie varicelleuse à un contact

Tableau 6. Sommaire des études sur la varicelle basées sur la population, 1998-2004

Auteur et année de publication	Population	Période à l'étude	Confirmation des cas	Cas (n)	% de sujets vaccinés	EV (%)	Facteurs de risque de maladie modifiée par le vaccin
Chaves, 2007[25]	350 000 sujets d'Antelope Valley (CA)	1995-2004	Interviews téléphoniques pour recueillir des données démographiques, cliniques et épidémiologiques. Statut d'immunisation obtenu des répondants, vérifié à 80 % dans les dossiers médicaux	11 356	**9,5 %** n = 1 080 1 % en 1996 18 % en 2000 60 % en 2004	89,5 %	≥ 5 ans depuis la vaccination — enfants de 8-12 ans (maladie modérée ou grave) RR = 2,6 (IC à 95 %; 1,2-5,8)
Vazquez, 2004[39]	20 cliniques du Connecticut	1997-2003	Diagnostic clinique confirmé par PCR	n = 339 (cas) n = 669 (témoins)	n/d	87 % (81,91)	Non précisé dans l'étude
Passwell, 2004[40]	161 557 enfants de 1-10 ans de l'OAM Maccabi, Israël	1998-2002	Analyse du dossier — code diagnostique de la varicelle	n = 373 (immuns) n = 35 573 (non immuns)	1,0 %	92,0 %	Non précisé dans l'étude
Scheifele, 2002[41]	3 centres urbains canadiens (Halifax, Ottawa, Vancouver)	1999	Cas confirmé : présence de vésicules et diagnostic du médecin. Cas probable : présence de vésicules, mais pas de diagnostic du médecin	431 enfants vaccinés	n/d	3,1 % taux annuel d'infection post-vaccination	Non précisé dans l'étude

Études des éclosions

On a relevé de multiples éclosions de varicelle au sein de populations jouissant d'une couverture vaccinale élevée dans le cas des programmes faisant appel à une seule dose de vaccin antivaricelleux (tableau 7). Une méta-analyse de 14 études portant sur des éclosions de varicelle a révélé un taux d'efficacité global du vaccin de 72,5 % (IC à 95 %; 69,5-76,0) chez 3 157 enfants ayant reçu une dose du vaccin atténué utilisant la souche Oka[42]. Certaines des ces études ont cerné les facteurs de risque à l'égard de la maladie modifiée par le vaccin. Selon quatre de ces études, une période de 3 ans et plus écoulée après la vaccination multipliait par 2,6 à 6,7 fois le risque de contracter la maladie [15,35,43,44].

Tableau 7. Résumé des résultats des études sur les éclosions de varicelle, 1999-2006

Auteur et année de publication	Population	Contexte	Taux de couverture vaccinale de la population (%)	Taux d'attaque chez les vaccinés (%)	Taux d'attaque chez les non-vaccinés (%)	Antécédents de vaccination du cas de référence	EV (%) Globale, cas modérés/ graves	Autres résultats
CDC, 2006 [45]	n = 142 33 cas (mat.-7e année) (5-13 ans; âge médian : 8 ans)	École primaire, Nebraska, août-déc. 2004	81 (69-100)	13	67	Élève de maternelle non vacciné	81 (66-89) 93 (82-97)	Les écoliers vaccinés présentaient en général une varicelle bénigne (67 % vs 11 %), qui se caractérisait par une éruption cutanée moins longue (5 jours vs 7,3) et occasionnait moins de journées d'absence de l'école (3 jours vs 5,2)
Renas, 2004 [35]	n = 455 66 cas (mat.-3e année)	École primaire, Michigan, sept.-déc. 2003	97,1	11,8	76,9	Écolier de 3e année vacciné	84,7 (77, 4- 89,7) 97,6 (95, 0- 99,9)	Les écoliers vaccinés présentaient en général une varicelle bénigne (84,6 % vs 20,0 %), souffraient moins de fièvre (44,2 % vs 88,9 %) et manquaient moins de journées d'école (1,3 jour vs 3,5). Ceux qui avaient été vaccinés ≥ 4 ans avant l'éclosion ont été plus nombreux à contracter la varicelle (RR = 4,65; IC à 95 %; 1,48-14,61)
Buchholz, 1999 [46]	n = 39 12 cas (31-66 mois; âge moyen : 50 mois)	Garderie, Los Angeles County, mars 1998	87,2	24	80	Non indiqué	71 (38-86) 93 (33-99)	
	n = 20 12 cas (41-64 mois; âge moyen : 53 mois)	Garderie, Los Angeles County, mars 1998	30,0	0	86	Non indiqué	100 (67-100) 100 (0-100)	

Auteur et année de publication	Population	Contexte	Taux de couverture vaccinale de la population (%)	Taux d'attaque chez les vaccinés (%)	Taux d'attaque chez les non-vaccinés (%)	Antécédents de vaccination du cas de référence	EV (%) Globale, cas modérés/ graves	Autres résultats
Haddad, 2005 [34]	n = 289 26 cas (5-12 ans)	École primaire, Utah, oct. -déc. 2002	77,2	4	27	Écolier de 1re année non vacciné	87 (71-94) 90 (76-96)	Les enfants vaccinés présentaient en général une varicelle bénigne (15 % vs 69 %), qui durait moins longtemps (1,5 jour vs 3). Les enfants souffrant d'eczéma étaient 3,8 fois plus nombreux à contracter la maladie des vaccinés (IC à 95 %; 1,8-7,1). Ceux qui avaient été vaccinés ≥ 5 ans avant l'éclosion ont été plus nombreux à contracter la varicelle (RR = 3,0; IC à 95 %; 1,4-6,4) Les enfants vaccinés avant l'âge de 18 mois ont été plus nombreux à contracter la maladie des vaccinés (RR = 2,6; IC à 95 %; 1,2-5,6).
	n = 422 48 cas (5-12 ans)	École primaire, oct. 2002-févr. 2003	82,5	5	40,5		87 (78-92) 99 (94-99)	
Marin, 2005 [33]	n = 197 48 cas (mat.-3e année)	École primaire, Maine, déc. 2002-janv. 2003	74 (60-90)	8,2	70,6	Non indiqué	89 (79- 94) 96 (88-99)	Les enfants vaccinés étaient moins nombreux à souffrir de varicelle modérée ou grave (25 % vs 78 %), ont été malades moins longtemps (5 jours vs 7) et ont manqué moins de journées d'école (3 jours vs 5). L'eczéma a été associé à un risque accru non significatif de maladie des vaccinés (RR = 4,3; IC à 95 %; 0,8-23,5). *Le taux d'attaque était de 5 % chez les écoliers ayant des antécédents de varicelle (EV de 93 %; IC à 95 %; 83-97).

Auteur et année de publication	Population	Contexte	Taux de couverture vaccinale de la population (%)	Taux d'attaque chez les vaccinés (%)	Taux d'attaque chez les non-vaccinés (%)	Antécédents de vaccination du cas de référence	EV (%) Globale, cas modérés/ graves	Autres résultats
Miron, 2005 [47]	n = 242 116 cas (3-6 ans)	100 garderies, nord de l'Israël (30-40 enfants par garderie), janv. 2003-juin 2003	37	52	41,5	Non indiqué	20 (0-40) 93,4 (75-98)	La vaccination ≥ 2 ans avant l'éclosion est un facteur de risque pour la maladie des vaccinés
Galil, 2002 [43]	n = 88 25 cas (6 mois-8 ans; âge médian : 4,1 ans)	Garderie, New Hampshire, déc. 2000-janv. 2001	73,1 (49 des 67 sujets admissibles)	34,7	44,4	Enfant de 4,5 ans vacciné	44,0 (6,9-66,3) 86,0 (38,7-96,8)	La vaccination ≥ 3 ans avant l'éclosion augmentait le risque d'échec de la vaccination (RR = 2,6; IC à 95 %; 1,3-5,3). *Le cas de référence était un enfant en santé vacciné, qui a infecté plus de 50 % des sujets réceptifs, ce qui semble indiquer que la maladie des vaccinés peut être très contagieuse.
Izurieta, 1997 [14]	n = 148 81 cas	Garderie, Géorgie, janv. 1996-mai 1996	44,6	14	88	Enfant de 4 ans non vacciné	86 (73-92) 100 (96-100)	Les enfants vaccinés souffrant d'asthme ou d'une autre maladie respiratoire étaient plus nombreux à contracter la maladie des vaccinés que les enfants vaccinés non atteints de ces maladies sous-jacentes.

Auteur et année de publication	Population	Contexte	Taux de couverture vaccinale de la population (%)	Taux d'attaque chez les vaccinés (%)	Taux d'attaque chez les non-vaccinés (%)	Antécédents de vaccination du cas de référence	EV (%) Globale, cas modérés/ graves	Autres résultats
Tugwell, 2004 [15]	n = 159 21 cas (5-11 ans; âge médian : 7 ans)	École primaire, Oregon, oct. 2001-janv. 2002	96,8	12	42,9	3 enfants non vaccinés et 1 enfant vacciné	72 (3-87)	La vaccination > 5 ans avant l'éclosion est associée à un risque accru de maladie des vaccinés (RR = 6,7; IC à 95 %; 2,2-22,9). La vaccination à un âge précoce (≤ 15 mois) n'est PAS associée à un risque accru de maladie des vaccinés
Arnedo-Pena, 2006 [48]	n = 269 148 cas (2-12 ans; âge moyen : 5,7 ans)	Garderie et école, Espagne, déc. 2004-avr. 2005	35,7	22,9	72,8	Enfant de 4 ans non vacciné	70 (51-82) 97 (78-100)	RR de contracter la varicelle (chez les enfants vaccinés) = 0,31 (IC à 95 %; 0,21-0,46) par comparaison aux personnes non vaccinées. Les enfants vaccinés ont été malades moins longtemps (4,5 jours vs 7,8), étaient moins nombreux à avoir > 500 vésicules (0 % vs 15,2 %), étaient plus jeunes (4,0 ans vs 6,0 ans) et souffraient moins de fièvre à ≥ 38,5 °C (14,3 % vs 39,0 %).

Auteur et année de publication	Population	Contexte	Taux de couverture vaccinale de la population (%)	Taux d'attaque chez les vaccinés (%)	Taux d'attaque chez les non-vaccinés (%)	Antécédents de vaccination du cas de référence	EV (%) Globale, cas modérés/ graves	Autres
Dworkin, 2002 [49]	n = 209 35 cas (4-8 ans)	Deux écoles, Illinois, janv. 2001-mai 2001	69,9	5,5	42,9	Non indiqué	88 (77-93)	La vac 15 moi risque vaccin 11-13,
Galil, 2002 [50]	n = 100 31 cas (3,2 mois-11 ans; âge médian : 3,7 ans)	Garderie, Pennsylvanie, nov. 1999-avr. 2000	80	17,5	85	Enfant de 4 ans vacciné	79 (66-88) 95 (84-98)	Les enf l'âge d nombr die des à 95 %
Lee, 2004 [51]	n = 154 49 cas (5-11 ans; âge médian : 7 ans)	École primaire, Minnesota, juil. 2002-janv. 2003	76,7	24,6	55,5	Enfant de 6 ans vacciné	56 (30-72)	Risque vaccin admini mois et (RR = - Les o pas ass vaccina 95 %; - Les a par le v syncyti d'affec laire so accru d (RR =
Lopez et coll., 2006 [52]	n = 395 44 cas (5-12 ans)	École primaire, Arkansas, sept. 2003-nov. 2003	96	11,3	37,5	Écolier de 2e année vacciné	82 (76-87)	

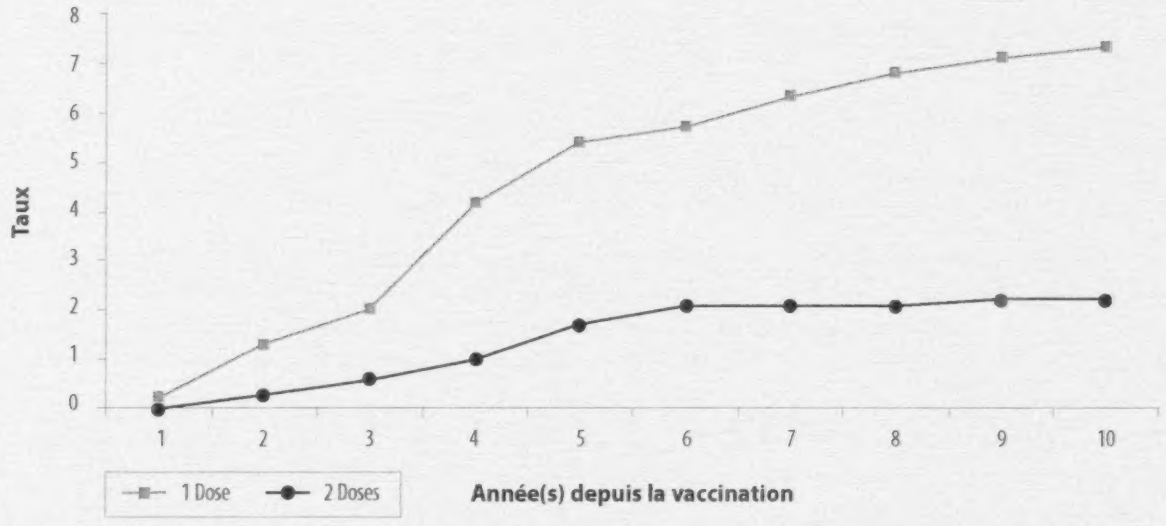
Maladie modifiée par le vaccin au Canada

Au moment de la rédaction du présent rapport, il n'y avait aucune donnée publiée sur les cas de maladie modifiée par le vaccin au Canada. Nous sommes présentement à analyser les données du réseau IMPACT concernant les enfants déjà vaccinés qui ont été hospitalisés pour varicelle.

10. Zona

Le zona résulte de la réactivation du VVZ demeuré latent dans les ganglions des nerfs sensitifs. Il est caractérisé par une éruption vésiculeuse douloureuse et peut causer une douleur chronique débilitante, appelée algie postzostérienne. Le risque de contracter un zona est plus grand chez les sujets immunodéprimés et chez les personnes de plus de 50 ans[53-55]. Les autres facteurs de risque du zona sont le sexe, la race et le stress psychologique (l'incidence étant plus élevée respectivement chez les femmes, les Blancs et les personnes ayant vécu récemment des événements stressants)[56]. Les facteurs qui réduisent le risque de zona sont l'exposition à la varicelle ou la vaccination durant l'enfance tandis qu'une infection par le virus de type sauvage a un effet opposé[56]. Le risque à vie de contracter un zona induit par le VVZ de type sauvage est estimé à environ 10 % à 30 % et l'incidence augmente notablement avec l'âge, la maladie affectant jusqu'à 50 % des personnes qui atteignent 85 ans[57, 58]. La revue

Figure 2. Taux cumulatifs de la maladie modifiée par le vaccin (pour 100 personnes-années à risque) après l'administration de une ou de deux doses du vaccin contre la varicelle à un seul antigène à des enfants âgés de 12 mois à 12 ans selon le nombre d'années après la vaccination — États-Unis, 1993-2003



Source : Kuter B, Matthews H, Shinefield H, et coll. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicelle vaccine. Pediatr Infect Dis J 2004;23:132-137

systématique des études basées sur la population réalisées avant l'ère de la vaccination a permis d'établir que l'incidence annuelle globale du zona variait entre 1,2 et 7,2 pour 1 000 habitants. Les taux enregistrés parmi les groupes les plus âgés des populations évaluées (≥ 60 ans à ≥ 75 ans) étaient plus élevés, se situant entre 3,6 et 14,2 pour 1 000 habitants[59].

La surveillance locale de l'incidence du zona aux États-Unis a produit des résultats variables. Une étude effectuée au Massachusetts a révélé une hausse significative ($p = 0,0009$) du taux d'incidence du zona dans cet État, qui est passé de 2,99 pour 1 000 habitants à 5,25 pour 1 000 entre 1999 et 2003[55]. Les données de l'État de Washington indiquent que l'incidence du zona est demeurée stable entre 1992 et 2003

(3,71 à 4,05 cas pour 1 000 personnes-années), alors que la couverture vaccinale contre la varicelle augmentait pour atteindre 45 % à 65 % chez les enfants âgés entre 2 et 6 ans et que l'incidence de la varicelle diminuait de 2,63 à 0,92 cas pour 1 000 personnes-années. L'incidence du zona était toutefois moins élevée chez les enfants vaccinés de 0 à 9 ans que chez les enfants non vaccinés[54].

Les données de surveillance de référence de l'Alberta et de la Colombie-Britannique ont montré que l'incidence du zona était en hausse avant la mise en place des programmes de vaccination universelle contre la varicelle. Le taux d'incidence est passé en Colombie-Britannique de 3,2 à 3,7 pour 1 000 habitants entre 1994 et 2003 et, en Alberta, de 2,8 à 4,4 pour 1 000 entre 1986 et 2002[60,61]. À mesure que la couverture vaccinale contre la varicelle s'étend, l'âge médian auquel la varicelle de type sauvage est contractée pourrait augmenter, ce qui aurait pour effet de réduire le risque d'infection durant la petite enfance et donc le risque de contracter un zona plus tard au cours de l'enfance. Le fait de contracter la varicelle à un âge plus avancé est associé à un risque moindre de souffrir d'un zona[62].

Certains ont avancé l'hypothèse que la vaccination à grande échelle contre la varicelle pourrait modifier le risque de zona au sein de la population et en accroître l'incidence annuelle car la possibilité de stimulation de l'immunité humorale diminuera avec l'élimination graduelle des virus circulants[63]. Selon les estimations par modèle, l'incidence du zona augmentera durant les 20 années qui suivront l'élimination de la transmission de la varicelle, plafonnant à un taux de 51 % (IC à 95 %; 28-60), qui serait plus élevé que celui qui prévalait avant l'ère de la vaccination. Elle diminuerait ensuite graduellement à mesure que les cohortes vaccinées atteindraient l'âge plus avancé auquel la plupart des cas de zona surviennent, mais resterait au-dessus des taux pré-vaccination durant environ 46 ans (IC à 95 %; 35-47). Le modèle mathématique utilisé pour faire ces prédictions ne prenait pas en considération la possibilité de l'immunisation des adultes afin de stimuler leur immunité contre le zona. En 2006, la Food and Drug Administration des États-Unis a homologué Zostavax[MC] pour la prévention du zona chez les personnes de 60 ans et plus. En août 2008, un vaccin à virus vivant atténué injectable contre le zona (Zostavax[MC], fabriqué par Merck Frosst Canada, Inc.) a été autorisé au Canada pour la prévention du zona chez les adultes de 60 ans et plus. Les recommandations du CCNI concernant ce vaccin, susceptible de réduire l'incidence du zona au pays, seront bientôt rendues publiques.

11. Études post-homologation sur l'administration de deux doses du vaccin

À ce jour, il n'y a qu'un seul essai clinique qui compare l'efficacité du schéma de vaccination à une dose à celui qui fait appel à deux doses. Grâce à des données de suivi recueillies sur une période de 10 ans, on a constaté des taux d'efficacité significativement plus élevés chez les enfants qui avaient reçu deux doses du vaccin que chez les enfants qui n'avaient reçu qu'une seule dose, soit 98,3 % (IC à 95 %; 97,3-99,0) vs 94,4 % (IC à 95 %; 92,9-95,7) ($p < 0,001$) de même qu'un risque 3,3 fois moindre de contracter une maladie modifiée par le vaccin (figure 2)[36].

Deux cas de zona ont été signalés durant la période de suivi de 10 ans, tous deux chez des enfants n'ayant reçu qu'une seule dose du vaccin, l'un à l'âge de 22 mois, l'autre à 13 mois; ils ont contracté un zona 30 mois et 46 mois, respectivement, après la vaccination.

Au cours des 2 années suivant la vaccination, le groupe ayant reçu deux doses du vaccin a affiché des titres moyens géométriques d'anticorps (TMG) légèrement plus élevés et un plus grand pourcentage de sujets ayant des titres d'anticorps ≥ 5 unités gpELISA/ml comparativement au groupe suivi pour une période de trois ans n'ayant reçu qu'une seule dose. Pour les deux groupes, le taux de persistance des anticorps contre la varicelle était près de 100 % tout au long de la période de suivi de 9 ans, et le taux cumulatif d'anticorps persistants est demeuré élevé durant les 9 années qui ont suivi la vaccination pour les deux schémas (99,0 % dans le groupe à une dose et 99,8 % dans le groupe à deux doses). Le tableau 8 présente un résumé de cet essai clinique.

Tableau 8. Résumé des résultats des essais cliniques portant sur l'administration de deux doses du vaccin contre la varicelle

Auteur, (année)	Conception de l'étude	Paramètres d'évaluation et résultats

Kutter et coll. (2004) [36]

Méthode : Essai contrôlé randomisé

Population :

n = 2 196 enfants âgés de ≥ 12 mois à 12 ans

n = 1 103 (1 dose du vaccin) (âge moyen : 3,6 ans; de 1 à 12,9 ans)

n = 1 093 (2 doses du vaccin) (âge moyen : 3,9 ans; de 1 à 12,9 ans)

(Varivax[MD] Oka/Merck)

Participants admis de décembre 1991 à janvier 1993

Lieu : 18 centres

Critères d'admission

Enfants en santé âgés de 12 mois à 12 ans, sans antécédents de varicelle ou de zona

Critères d'exclusion

Exposition importante au virus de la varicelle ou du zona (> 1 heure de contact à l'intérieur) dans les 4 semaines avant l'admission à l'étude; a reçu un autre vaccin au cours du mois précédent ou prévoit recevoir un autre vaccin au cours du mois suivant l'injection; a reçu un produit sanguin au cours des 3 mois précédents.

Antécédents de réaction anaphylactoïde à la néomycine, d'immunodéficience connue, de maladie néoplasique ou d'immunodépression causée par la maladie ou les médicaments.

Intervention :

Administration de 1 ou de 2 doses du vaccin (2e dose 3 mois après la 1re) contenant entre 2 900 et 9 000 UFP du vaccin atténué Varivax[MD] (Oka/Merck)

Paramètres analysés :

- Persistance des anticorps anti-varicelle (en unités gpELISA; un titre ≥ 5 est jugé positif)
- Cas de varicelle confirmés en laboratoire survenant > 42 jours après la vaccination (titres en phase aiguë et en convalescence ≥ 200 unités gpELISA/ml)
- Cas soupçonné lorsqu'il y avait une différence d'un facteur de 4 entre le titre de l'échantillon prélevé durant la convalescence et celui de la phase aiguë et qu'au moins un titre se situait entre 50 et 199 unités gpELISA/ml
- Efficacité du vaccin — Selon le nombre de personnes-années à risque utilisées pour calculer le nombre annuel et cumulatif de cas de maladie des vaccinés, seuls les sujets activement suivis à partir de mars 2002 par questionnaire ou par prélèvement sanguin annuel contribuent à l'estimation

Suivi : Suivi sur 10 ans, mesures annuelles

Variable	Schéma à 1 dose
Nombre de cas de varicelle	60
Durée médiane de l'éruption, jours (intervalle)	4 (1-18)
Nombre maximal médian de lésions par jour (intervalle)	26 (2-272)
% de cas ayant > 50 lésions	22,8
% de cas ayant au moins 1 vésicule	77,2
Nombre maximal médian de lésions par jour (intervalle)	13 (1-272)
% de cas ayant une température buccale ≥ 38,9 °C	2,4

Efficacité du vaccin (1 dose vs 2 doses)

94,4 % (IC à 95 %; 92,9-95,7) vs 98,3 % (IC à 95 %; 97,3-99,0) $p < 0,001$

Le risque de contracter la varicelle > 42 jours après la vaccination sur une péric
moindre chez les enfants recevant 2 doses par comparaison à 1 dose ($p < 0,001$

EV pour prévenir la varicelle après une exposition familiale (1 dose vs 2

90,2 % (IC à 95 %; 83,7-96,7) vs 96,4 % (IC à 95 %; 92,4-100) $p = 0,112$

Persistance des anticorps anti-varicelle (gpELISA) 1 à 9 ans après la vacci

	Schéma à 1 dose				Schéma à 2 doses (0 et	
Temps écoulé après la vaccination	n	Taux de persistance (%)	% ayant ≥ 5 unités gpELISA/ml	TMG	n	Taux de persistan (%)
6 semaines	881	ND	85,7	12,5	768	ND
1 an	657	100	86,9	20,8	588	99,8
2 ans	384	100	90,9	23,6	318	100
3 ans	458	99,8	93,2	44,7	398	100
4 ans	452	99,6	92,0	45,3	395	100
5 ans	400	100	95,5	50,3	376	100
6 ans	399	99,7	93,7	49,5	392	100
7 ans	424	100	94,3	54,2	392	100
8 ans	381	100	94,5	56,5	347	99,1
9 ans	277	99,6	95,3	57,8	237	99,6

Les données sur la réponse immunitaire tirées de l'étude de Kuter et coll. ont été combinées à celles d'une autre étude, celle de Reisinger et coll., dans laquelle on a administré une seconde dose du vaccin contre la varicelle à des enfants en santé déjà vaccinés âgés de 4 à 6 ans (tableau 9). Reisinger et coll. ont fait état de réponses immunitaires similaires 6 semaines après l'administration d'une deuxième dose d'une préparation combinant le vaccin contre la varicelle et le vaccin RRO[64].

Tableau 9. Réponse immunitaire chez des enfants âgés de 12 mois à 12 ans mesurée 6 semaines après l'administration de une ou de deux doses du vaccin contre la varicelle — États-Unis, 1988-200

	6 semaines après avoir reçu UNE dose	6 semaines après avoir reçu DEUX doses, à un intervalle de 3 mois	6 semaines après avoir reçu une 2e dose à l'âge de 4 à 6 ans

≥ 5 unités gpELISA d'IgG anti-VVZ s.a.	85,7 %*	99,6 %*	99,4 %**
TMG	12,5*	142,6*	212,4**

* Source: Kuter B, Matthews H, Shinefield H, et coll. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicelle vaccine. Pediatr Infect Dis J 2004;23:132-137

** Reisinger K, Hoffman-Brown M, Xu J, et coll. A Combination Measles, Mumps, Rubella, and Varicelle Vaccine (ProqUAD) Given to 4-to 6-Year-Old Healthy Children Vaccinated Previously with M-M-RII and Varivax. Pediatrics;117:265-272

12. Effets secondaires

Système de déclaration des effets secondaires des vaccins des CDC

Selon les essais cliniques pré-homologation portant sur le vaccin contre la varicelle, la fréquence des effets secondaires tels que la fièvre, les éruptions varicelliformes et les réactions localisées au point d'injection chez les enfants et les adultes vaccinés était égale ou seulement légèrement supérieure à celle des sujets ayant reçu un placebo[65].

Aux États-Unis, le système de déclaration des effets secondaires des vaccins (Vaccine Adverse Event Reporting System, ou VAERS) est un réseau de surveillance passive géré par les Centers for Disease Control and Prevention et la Food and Drug Administration. Les rapports décrivant des effets secondaires reliés temporellement à l'administration des vaccins proviennent des professionnels de la santé, des fabricants de vaccins et de la population en général. Les données du VAERS indiquent qu'entre 1995 et 2005, près de 48 millions de doses de vaccin contre la varicelle ont été distribuées aux États-Unis et que 25 306 effets secondaires associés à ce vaccin ont été signalés[66]. Globalement, le taux d'effets secondaires était de 52,7 pour 100 000 doses distribuées (0,06 %). Ce taux a diminué de façon constante durant la période, passant de 245 pour 100 000 en 1995 à 20,8 pour 100 000 en 2005. Sur l'ensemble des cas signalés, 1 276 (5,0 %) étaient considérés comme graves (2,6 pour 100 000 doses). Le taux d'effets secondaires graves (effets qui mettent la vie en danger ou entraînent la mort, nécessitent une hospitalisation ou causent une invalidité permanente ou certains troubles importants) a aussi diminué entre 1995 et 2005, passant de 5,8 à 1,4 pour 100 000 doses. Un plus grand nombre d'effets secondaires ont été signalés lorsque le vaccin contre la varicelle était administré seul (14 780 incidents) que lorsqu'il était administré en association avec un autre vaccin (10 526 incidents). On note toutefois un pourcentage plus élevé d'effets secondaires jugés graves chez les personnes ayant reçu le vaccin anti-varicelle en même temps qu'un autre vaccin que chez celles qui n'ont reçu que le vaccin contre la varicelle (7,8 % vs 3,2 %)[66].

Les cinq effets secondaires le plus souvent signalés sont les suivants : éruption cutanée (8 262 cas, ou 32,6 %), fièvre (5 451 cas, ou 21,5 %), réaction au point d'injection (3 291 cas, ou 13,0 %), urticaire (1 047 cas, ou 4,1 %) et zona (981 cas, ou 3,9 %). On a déclaré 60 décès consécutifs au vaccin contre la varicelle, dont 23 (38,3 %) suivant l'administration du vaccin seul. La durée médiane de l'intervalle entre la vaccination et le décès était de 9 jours (intervalle : < 1 jour à 6,8 ans). Les issues fatales le plus souvent signalées ont été la septicémie et la défaillance

polyviscérale (11 cas, ou 18,3 %). Tous les décès sont survenus chez des sujets atteints de malformations congénitales graves ou de maladies du système immunitaire; dix décès ont été décrits comme des cas de « mort subite du nourrisson ».

Chez 338 patients présentant des effets secondaires soupçonnés d'être reliés au vaccin antivaricelleux, les tests de laboratoire ont révélé que 26 % des échantillons contenaient des anticorps d'une souche sauvage de varicelle, tandis que 18 % renfermaient des anticorps de la souche vaccinale du VVZ. Les autres échantillons étaient soit négatifs, soit inadéquats pour la réalisation des tests. Parmi les 118 échantillons prélevés chez des patients atteints de zona, on a détecté des anticorps de type sauvage dans 20 % des cas et des anticorps de la souche vaccinale dans 41 % des cas.

13. Administration du vaccin contre la varicelle et du vaccin RRO

Le CCNI recommande d'administrer le vaccin RRO, contre la rougeole, la rubéole et les oreillons, à l'âge de 12 mois. C'est aussi à cet âge qu'on recommande d'administrer le vaccin antivaricelleux. Actuellement, 8 provinces et 2 territoires ont établi un calendrier d'immunisation qui prévoit l'administration simultanée du vaccin RRO et du vaccin antivaricelleux dans l'espoir que la diminution du nombre de consultations pour vaccination facilitera l'observance du calendrier. Dans une étude, on a tenté de déterminer si l'administration des vaccins à deux groupes de sujets, l'un recevant les deux vaccins simultanément et l'autre, à 6 semaines d'intervalle, entraînait des différences dans la réponse immunitaire, dans la persistance des anticorps, dans la durée de la protection contre la varicelle ou dans le profil d'innocuité. Les chercheurs ont constaté que les taux de séroconversion et le pourcentage de sujets dont les titres étaient ≥ 5,0 unités gpELISA étaient semblables dans les deux groupes, soit respectivement 99,5 % et 92,5 % dans le groupe ayant reçu les vaccins simultanément et 100 % et 94,8 % dans le groupe ayant reçu les vaccins à 6 semaines d'intervalle ($p > 0,05$). Cependant, si les taux de séroconversion étaient similaires, on a observé entre les deux groupes une différence significative sur le plan statistique dans les titres moyens géométriques (TMG). Les TMG étaient légèrement mais significativement moins élevés dans le groupe ayant reçu les deux vaccins en même temps que dans le groupe vacciné à 6 semaines d'intervalle, soit de 13,2 vs 17,9 ($p < 0,05$) (tableau 10)[67].

Tableau 10. Taux de séroconversion et titre moyen géométrique des anticorps des sujets initialement séronégatifs (gpELISA) 6 semaines après l'administration du vaccin contre la varicelle

	Vaccin RRO II + vaccin contre la varicelle administrés simultanément	Vaccin RRO II + vaccin contre la varicelle administrés à 6 semaines d'intervalle	Facteur de différence du TMG entre les deux groupes (IC à 95 %)
Taux de séroconversion (%)	99,5 (199/200)	100 (174/174)	-
Titre moyen géométrique	13,2	17,9	0,74 (0,63-0,87)

Source: Shinefield HR et coll. Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in health children. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21: 555–61

Les taux de persistance des anticorps contre la varicelle se situaient entre > 98 % et 100 % dans les deux groupes durant 6 années de suivi, et l'efficacité du vaccin était similaire d'un groupe à l'autre durant 5 années de suivi, atteignant 90,5 % (IC à 95 %; 86,2-95,0) et 88,9 % (IC à 95 %; 83,7-93,7) (tableau 11)[67].

Tableau 11. Taux de persistance des anticorps anti-varicelle et TMG des sujets qui sont devenus séropositifs 6 semaines après la vaccination

	Vaccin RRO II + vaccin contre la varicelle administrés simultanément		Vaccin RRO II + vaccin contre la varicelle administrés à 6 semaines d'intervalle	
	Taux de persistance (%)	TMG (IC à 95 %)	Taux de persistance (%)	TMG (IC à 95 %)
1 an	100 (143/143)	35,3 (28,4-44,0)	98,2 (109/111)	25,7 (20,0-33,0)
3 ans	98,8 (82/83)	40,0 (28,7-55,9)	99,1 (112/113)	36,8 (27,4-49,3)

4 ans	99,0 (95/96)	34,4 (25,6-46,4)	100 (76/76)	29,1 (20,1-42,3)
5 ans	100 (91/91)	49,5 (35,5-69,0)	100 (77/77)	40,2 (27,9-57,9)
6 ans	100 (91/91)	42,9 (31,9-57,7)	98,6 (70/71)	31,3 (20,9-46,8)

Source: Shinefield HR et coll. Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21: 555–61

14. Rapport coût-efficacité

Outre les études évaluant l'efficacité des interventions, les analyses économiques sont essentielles à la formulation de recommandations sur l'emploi des vaccins au sein de la population. Le rapport coûts-avantages est un indicateur de la valeur globale d'un projet ou d'une intervention par rapport à l'argent dépensé. Une valeur supérieure à 1 révèle que les avantages d'une mesure en dépassent le coût. Dans une étude réalisée aux États-Unis en 2008[68], on a effectué une évaluation économique comparative de trois scénarios : 1) absence de programme de vaccination contre la varicelle, 2) programme prévoyant l'administration d'une dose du vaccin et 3) programme prévoyant l'administration de deux doses du vaccin. Par comparaison à l'absence de tout programme de vaccination, on a constaté que les deux autres scénarios permettaient des économies de coûts, affichant respectivement un rapport coûts-avantages de 4,37 et de 2,73. Toutefois, comparativement au programme faisant appel à une seule dose, l'administration d'une seconde dose n'entraînait pas d'économie de coûts, qu'il s'agisse de coûts directs (rapport de 0,13) ou de coûts sociétaux (rapport de 0,56).

Analyse

L'administration d'une seule dose du vaccin contre la varicelle s'est avérée relativement efficace pour diminuer le fardeau associé à la maladie. Cependant, on continue d'observer des cas de maladie des vaccinés, car la vaccination faisant appel à une dose ne réussit à induire un seuil minimal de protection immunologique adéquate que chez environ 85 % des vaccinés. Or, cette proportion grimpe à 99 % lorsque les sujets reçoivent une seconde dose du vaccin. Une deuxième dose est donc nécessaire pour contrer l'échec de la primo-vaccination et la baisse de l'immunité. La même situation a été à l'origine de la décision d'administrer deux doses du vaccin contre la rougeole[69]. La pression sur les ressources de santé publique en Nouvelle-Écosse et au Nouveau-Brunswick exercée en 2007 par l'éclosion de cas d'oreillons au sein de populations non vaccinées ou n'ayant reçu qu'une seule dose du vaccin contre les oreillons donne une indication de ce qui pourrait arriver si l'on maintenait le schéma à une seule dose dans le cas de la vaccination contre la varicelle.

Bien que les données montrent que l'incidence globale de la varicelle diminue dans le cadre d'un programme universel de vaccination des enfants faisant appel à une seule dose de vaccin, on a recueilli, après 10 ans de suivi, des données montrant que la fréquence de la maladie des vaccinés est nettement plus élevée chez les sujets qui ont reçu une dose que chez ceux qui en ont reçu deux. De plus, l'incidence des cas modérés et graves de maladie modifiée par le vaccin chez les personnes vaccinées augmente avec le temps écoulé depuis la vaccination. Les données indiquent également que les sujets qui ont reçu une seule dose du vaccin constituent de bons vecteurs de transmission de la maladie aux sujets réceptifs (pas d'antécédents de vaccination contre la varicelle ni de la maladie elle-même). Dans 5 des 10 études portant sur des éclosions, le cas de référence avait déjà été vacciné. À ce jour, bien que la chose soit possible, le phénomène n'a été relevé dans aucune étude chez les personnes ayant reçu deux doses de vaccin. Cet aspect est important, car la répartition de l'âge des cas de varicelle a augmenté depuis l'instauration de la vaccination universelle, et la fréquence des cas modérés et graves de la maladie augmente avec l'âge, peu importe le statut d'immunisation des personnes infectées. Qui plus est, les données des centres de surveillance des États-Unis montrent que le nombre de cas de varicelle avec antécédents de vaccination augmente au fil du temps. Cette tendance pourrait alimenter la perception que le vaccin est inefficace pour prévenir la varicelle. Si cela se produisait, les parents et les adultes seraient moins enclins à se faire vacciner, ce qui grugerait tous les gains antérieurs dans le recul de la maladie.

Il faudra par ailleurs déterminer le moment propice à l'administration de la seconde dose. Actuellement, les provinces et territoires injectent la première dose du vaccin contre la varicelle à l'âge de 12 ou de 15 mois. Idéalement, la seconde dose devrait être administrée à 18 mois ou entre 4 et 6 ans, car ce sont les âges où les enfants reçoivent normalement leurs prochains vaccins. L'administration de la seconde dose aux enfants âgés de 4 à 6 ans stimulerait leur immunité environ 3 ans après la primo-vaccination. C'est le moment à partir duquel le nombre de cas de maladie des vaccinés commence à augmenter notablement. En outre, la réponse immunitaire à une seconde dose administrée 4 à 6 ans après la

première dose est comparable à celle qu'on observe lorsque la seconde dose est administrée après un intervalle de 3 mois. Malheureusement, les personnes qui n'auront pas acquis une immunité suffisante après la primo-vaccination courront un risque accru de contracter la maladie jusqu'à ce qu'ils reçoivent la seconde dose. Il est probable cependant qu'étant donné la circulation réduite du virus, le risque soit moindre de toute façon. Par ailleurs, même si, d'après le faible nombre d'effets secondaires signalés, le vaccin semble relativement sûr, il se peut que la fréquence de ces effets augmente si l'on décide d'administrer deux doses.

Certains craignent que la vaccination contre la varicelle entraîne un risque accru de zona, une maladie généralement plus grave frappant des populations plus âgées, parce que les personnes ayant déjà souffert de la varicelle auront moins d'occasions de stimuler leur immunité par une exposition au VVZ de type sauvage. Tout avantage de protection qu'une exposition à la varicelle de type sauvage pourrait conférer serait de courte durée, puisque les cohortes vaccinées augmenteront en âge. De plus, un vaccin contre le zona vient d'être homologué aux États-Unis (et plus récemment au Canada) et son administration est indiquée chez les personnes de plus de 60 ans. S'il est utilisé au Canada, on pourrait voir diminuer l'incidence et la gravité du zona au pays.

Bien que le Canada ne se soit pas fixé pour objectif national d'éradiquer la varicelle comme c'est le cas pour la rubéole, le but visé par un programme de vaccination devrait être d'atteindre des taux de morbimortalité les plus bas possibles. Ce but ne sera pas atteint avec le programme actuel de vaccination à une seule dose. En outre, la fréquence des infections varicelleuses post-vaccination (maladie des vaccinés) augmentera probablement, ce qui pourrait entraîner une perception négative au sein de la population quant à l'efficacité et à l'utilité du vaccin contre la varicelle, et peut-être d'autres vaccins.

Références

(1) Processus pour établir et mettre en oeuvre des recommandations et des buts nationaux pour les maladies évitables par la vaccination au Canada dans le cadre de la stratégie nationale d'immunisation. RMTC 2007; 33(13):1-23.

(2) Guide canadien d'immunisation. 7e Édition. Agence de la santé publique du Canada, 2006.

(3) Centers for Disease Control and Prevention. Varicella. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Washington, D.C.: Public Health Foundation, 2007: 175-196.

(4) Comité consultatif national de l'immunisation. Mise à jour sur la varicelle. RMTC 2004; 30:1-26.

(5) Law B, Fitzsimon C, Ford-Jones L, et coll. Cost of chickenpox in Canada: part II. Cost of complicated cases and total economic impact. The Immunization Monitoring Program-Active (IMPACT). *Pediatrics* 1999; 104(1 Pt 1):7-14.

(6) Law BJ. Chickenpox vaccination, not chickenpox, should be routine for Canadian children. *CMAJ* 2001; 164(10):1454-1455.

(7) Marin M, Guris D, Chaves SS, et coll. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56(RR-4):1-40.

(8) Galil K, Brown C, Lin F, et coll. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(10):931-935.

(9) Meyer P.A., Seward J, Jumaan AO, et coll. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis* 2000; 182:383-390.

(10) Relevé des maladies transmissibles au Canada. RMTC, 2006; 32S3.

(11) Law B, Scheifele D, MacDonald N, et coll. Surveillance prospective, par le programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins (IMPACT), des infections causées par le virus varicelle-zona parmi les enfants canadiens hospitalisés : 1991-1996 . RMTC 2000; 26(15):125-131.

(12) Merck Frosst Product Monograph Varivax III. 2008.

(13) GlaxoSmithKline Varilrix Product Monograph. 2007.

(14) Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA* 1997; 278(18):1495-1499.

(15) Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, et coll. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. *Pediatrics* 2004; 113(3 Pt 1):455-459.

(16) Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, et coll. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. *JAMA* 2004; 292(6):704-708.

(17) Ferson MJ. Varicella vaccine in post-exposure prophylaxis. *Commun Dis Intell* 2001; 25(1):13-15.

(18) Watson B, Seward J, Yang A, et coll. Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics* 2000; 105(1 Pt 1):84-88.

(19) Salzman MB, Garcia C. Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(3):256-257.

(20) Canadian Paediatric Society. Prevention of Varicella in Children and Adolescents. *Pediatr Child Health* 2005; 10(7):409-412.

(21) Civen R, Lopez AS, Zhang J, et coll. Varicella outbreak epidemiology in an active surveillance site, 1995-2005. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2:S114-S119.

(22) Guris D, Jumaan AO, Mascola L, et coll. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites--United States, 1995-2005. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2:S71-S75.

(23) Marin M, Watson TL, Chaves SS, et coll. Varicella among adults: data from an active surveillance project, 1995-2005. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2:S94-S100.

(24) Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et coll. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002; 287(5):606-611.

(25) Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, et coll. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 2007; 356(11):1121-1129.

(26) Weinmann S, Chun C, Mullooly JP, et coll. Laboratory diagnosis and characteristics of breakthrough varicella in children. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2:S132-S138.

(27) Reynolds MA, Watson BM, Plott-Adams KK, et coll. Epidemiology of varicella hospitalizations in the United States, 1995-2005. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2:S120-S126.

(28) Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, et coll. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA* 2005; 294(7):797-802.

(29) Patel RA, Binns HJ, Shulman ST. Reduction in pediatric hospitalizations for varicella-related invasive group A

streptococcal infections in the varicella vaccine era. *J Pediatr* 2004; 144(1):68-74.

(30) Ratner AJ. Varicella-related hospitalizations: an update. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(4):377.

(31) Rhein L, Fleisher G, Harper M. Lack of reduction in hospitalizations and emergency department visits for varicella in the first 2 years post-vaccine licensure. *Pediatr Emerg Care* 17, 101-103. 2001.

(32) Chaves SS, Zhang J, Civen R, et coll. Varicella disease among vaccinated persons: clinical and epidemiological characteristics, 1997-2005. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2:S127-S131.

(33) Marin M, Nguyen HQ, Keen J, et coll. Importance of catch-up vaccination: experience from a varicella outbreak, Maine, 2002-2003. *Pediatrics* 2005; 115(4):900-905.

(34) Li S, Chan I, Matthews H, et coll. Inverse Relationship Between Six Week Postvaccination Varicella Antibody Response to Vaccine and Likelihood of Long Term Breakthrough Infection. *Pediatr Infect Dis* 2002; 21:337-342.

(35) Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of Varicella Among Vaccinated Children-Michigan, 2003. *MMWR* 2003; 53(18):389-392.

(36) Kuter B, Matthews H, Shinefield H, et coll. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(2):132-137.

(37) Watson B. Humoral and cell-mediated immune responses in children and adults after 1 and 2 doses of varicella vaccine. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2:S143-S146.

(38) Gershon A, Steinberg S, LaRussa P, et coll. Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 158, 132-137. 1988.

(39) Vazquez M, LaRussa P, Gershon AA, et coll. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004; 291(7):851-855.

(40) Passwell JH, Hemo B, Levi Y, et coll. Use of a computerized database to study the effectiveness of an attenuated varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis* 2004; 23:221-226.

(41) Scheifele DW, Halperin S, Diaz-Mitoma F. Three-ear follow-up of protection rates in children given varicella vaccine. *Can J infect Dis* 2002; 13(6):382-386.

(42) Bayer O, Heininger U, Heiligensetzer C, et coll. Metaanalysis of Vaccine Effectiveness in Varicella Outbreaks. *Vaccine* 2007; 25:6655-6660.

(43) Galil K, Lee B, Strine T, et coll. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med* 2002; 347(24):1909-1915.

(44) Haddad MB, Hill MB, Pavia AT, et coll. Vaccine effectiveness during a varicella outbreak among schoolchildren: Utah, 2002-2003. *Pediatrics* 2005; 115(6):1488-1493.

(45) Centers for Disease Control and Prevention. Varicella outbreak among vaccinated children- Nebraska, 2004. *MMWR* 2006; 55(27):749-752.

(46) Buchholz U, Moolenaar R, Peterson C, et coll. Varicella outbreaks after vaccine licensure: should they make you chicken? *Pediatrics* 1999; 104(3 Pt 1):561-563.

(47) Miron D, Lavi I, Kitov R, et coll. Vaccine effectiveness and severity of varicella among previously vaccinated children during outbreaks in day-care centers with low vaccination coverage. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(3):233-236.

(48) Arnedo-Pena A, Puig-Barbera J, Aznar-Orenga M, et coll. Varicella Vaccine Effectiveness During an Outbreak in a Partially Vaccinated Population in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(9):774-778.

(49) Dworkin MS, Jennings CE, Roth-Thomas J, et coll. An Outbreak of Varicella among children attending preschool and elementary school in Illinois. *Clin Infect Dis* 2002; 35(1):102-104.

(50) Galil K, Fair E, Mountcastle N, et coll. Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. *J Infect Dis* 2002; 186(1):102-105.

(51) Lee BR, Feaver SL, Miller CA, et coll. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implications. *J Infect Dis* 2004; 190(3):477-483.

(52) Lopez AS, Guris D, Zimmerman L, et coll. One dose of varicella vaccine does not prevent school outbreaks: is it time for a second dose? *Pediatrics* 2006; 117(6):e1070-e1077.

(53) Donahue JG, Choo PW, Manson JE, et coll. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995; 155(15):1605-1609.

(54) Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, et coll. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. *J Infect Dis* 2005; 191(12):2002-2007.

(55) Yih WK, Brooks D, Lett SM, et coll. The Incidence of Varicella and Herpes Zoster in Massachuetts as Measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) During a Period of Increasing Varicella Vaccination Coverage, 1998-2003. *BMC Public Health 2005*; 5(68).

(56) Reynolds MA, Chaves SS, Harpaz R, et coll. The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States: a review. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2:S224-S227

(57) Brisson M, Edmunds WJ, Law B, et coll. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2001; 127(2):305-314.

(58) Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965; 58:9-20.

(59) Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* 2004; 4(1):26-33.

(60) Galanis E, Skowronski D, Naus M, et coll. The Burden of Varicella and Zoster in British Columbia 1994-2003: Baseline Assessment Prior to Universal Vaccination. 2007 (Unpublished).

(61) Russell ML, Schopflocher DP, Svenson L, et coll. Secular trends in the epidemiology of shingles in Alberta. *Epidemiol Infect* 2007; 135:908-913.

(62) Chaves SS, Santibanez TA, Gargiullo P, et coll. Chickenpox exposure and herpes zoster disease incidence in older adults in the U.S. *Public Health Rep* 2007; 122(2):155-159.

(63) Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, et coll. Exposure to varicella boosts immunity to herpes zoster: implication for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002; 3207:1-8.

(64) Reisinger KS, Brown ML, Xu J, et coll. A combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (ProQuad) given to 4- to 6-year-old healthy children vaccinated previously with M-M-RII and Varivax. *Pediatrics* 2006; 117(2):265-272.

(65) Macartney KK, Burgess MA. Varicella vaccination in Australia and New Zealand. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2:S191-S195.

(66) Chaves SS, Haber P, Walton K, et coll. Safety of varicella vaccine after licensure in the United States: experience from reports to the vaccine adverse event reporting system, 1995-2005. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2:S170-S177.

(67) Shinefield H, Black SB, Staginnus U, et coll. Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine:safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration and of protection against varicella in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(6):555-561.

(68) Zhou F, Ortega-Sanchez IR, Guris D, et coll. An economic analysis of the universal varicella vaccination program in the United States. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2:S156-S164.

(69) Arvin A, Gershon A. Control of Varicella: Why is a Two-Dose Schedule Necessary? *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(6):475-476.